

СЕКЦИЯ 13. КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СЫРЬЯ

681

4. Химия и технология нанодисперсных оксидов / Н.А. Шабанова, В.В. Попов, П.Д. Саркисов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2007. – 309 с.
5. Петровская Т.С., Борило Л.П. Применение наноструктурированных пленок для повышения функциональности титанового имплантата//Известия высших учебных заведений. Серия «Физика». – Томск, 2014 - Том 57. – № 7/2. – С.121-126.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ ФОСФАТОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ Н. Е. Торопков

Научный руководитель, профессор В. И. Верещагин, доцент Т. С. Петровская
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

В настоящее время существует большое количество имплантатов, применяемых для замещения дефектов костной ткани, а также полного ее восполнения. Уже существующие металлические имплантаты широко используются в медицине, но приводят к значительным послеоперационным осложнениям. Следовательно, для медиков стоит задача усовершенствования технологии применяемых имплантатов. Однако отсутствие подходящих материалов ограничивает усовершенствование и разработку отдельных типов, имплантируемых эндопротезов.

Цель: Разработка технологии получения гибридных материалов для проектирования и создания для проектирования и создания (от исходного материала до прототипа) нового класса биоинспирированных имплантатов и покрытий в приложении к биоинженерии костной ткани.

Ежегодно в РФ регистрируется более 20 миллионов травм. Подавляющее большинство травм связано с автомобильными катастрофами (46,5%), на втором месте травмы, полученные при падении с высоты (21,8%), на третьем - огнестрельные ранения (18,9%). Официально зарегистрировано более 15 миллионов граждан РФ, обратившихся за помощью с нарушениями костно-мышечной системы в 2010 году, ожидаемый прирост заболеваемости к 2016 г. составит 9,6 % (данные Минздрава России, расчет Росстата). При анализе травматолого-ортопедической патологии только по РФ за период 2007-2011 гг. зарегистрирован рост распространенности травм среди детей на 5,8%, среди подростков - на 19,8%.

Биологическая совместимость, уникальная биоактивность, структурное и химическое подобие костной ткани человека позволяют синтетическому гидроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГА) – аналогу неорганической компоненты костного материала – находить широкое применение в современной медицине и материаловедении.

Трудоемкость и длительность процессов жидкофазного синтеза ГА заставляет химиков и технологов проводить поиск новых методов его получения и разрабатывать упрощенные технологии синтеза ГА. Так, за последние 15 лет количество статей, посвященных разработкам новых методов синтеза ГА, возросло ~ в 3 раза. В этом плане преимущества применения сверхвысокочастотного (СВЧ) излучения при получении ГА очевидны: малая длительность синтеза, быстрый нагрев реакционной смеси, хорошая воспроизводимость, а также значительный выход и высокая степень чистоты продукта. Но материалы на основе чистого ГА в настоящее время имеют ограниченное применение, что связано с его низкой растворимостью (и как следствие, резорбируемостью) в жидкостях организма, а также высокой хрупкостью. Биологическая совместимость, уникальная биоактивность, структурное и химическое подобие костной ткани человека позволяют синтетическому гидроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ГАП) – аналогу неорганической компоненты костного материала – находить широкое применение в современной медицине и материаловедении.

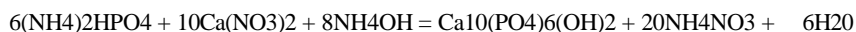
Для получения более точных характеристик ГАП необходимо знать химические, физические и механические свойства естественной кости. Внутри структура человеческой кости представляет собой пористую матрицу, состоящую из микроскопических систем костных трубок, вставленных друг в друга [1]. Данные трубки преимущественно состоят из кристаллического ГАП.

Существует множество способов получения, как аморфного ГАП, так и кристаллического [2]. Однако наиболее предпочтительно получение аморфного гидроксиапатита, так как кристаллический ГАП резорбируется на протяжении достаточно длительного времени, обладает плохой остеокондуктивностью, причем методики его получения довольно трудоемки. Аморфный (АфГАП) же, в отличие от кристаллического, обладает хорошей резорбцией и большой склонностью к прорастанию коллагеновых волокон. Значительным минусом АфГА является его малая прочность в сформованном имплантате, что затрудняет его применение как основного материала в них. Поэтому данная технология была в свое время отброшена на задворки регенеративной медицины и нашла дальнейшее применение в виде покрытия на металлических имплантатах. Также в ходе переработки, сушки и прокаливания полученного ГА возникает проблема обнаружения в смеси несвязанного СаО, который в организме оказывает негативное влияние, так как происходит его гашение.

Однако за последние десятилетия интерес к ГА снова возрос ввиду усовершенствования оборудования и застаревания нынешних материалов, используемых в качестве эндопротезов.

Поэтому разработка новой технологии получения как кристаллического, так и аморфного ГА одновременно, при этом не содержащего СаО в смеси, а это возможно при наличии связанных тугоплавких форм, является серьезной проблемой.

Известно, что малая часть растворных методов получения пригодна к организму, так как классические технологии получения содержат соединения с аммонийной группой, которые по своей природе токсичны. Проведенный литературный обзор показал, что в целом все жидкофазные синтезы сводятся к реакции классического синтеза и ее модификации:



При этом очевидно, что для получения ГАП, необходимо поддерживать стехиометрическое соотношение $n(\text{Ca}^{2+})/n(\text{PO}_4^{2-}) = 1,67$, и pH не меньше 8,37, для нейтрализации образующейся азотной кислоты, так как изоэлектрическая находится примерно при данном значении pH. Однако данный метод, как было сказано выше не дает целевого продукта, необходимого для полного биоинспирирования материала в тело человека.

Нами были исследованы различные методики синтеза гидроксиапатита. Все порошки исследовались методами рентгенофазового анализа (ДРОН-3М), ик-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр Nicolet 5700) и растровой электронной микроскопии (микроскоп JEOL JSM 6000, с приставкой для элементного анализа).

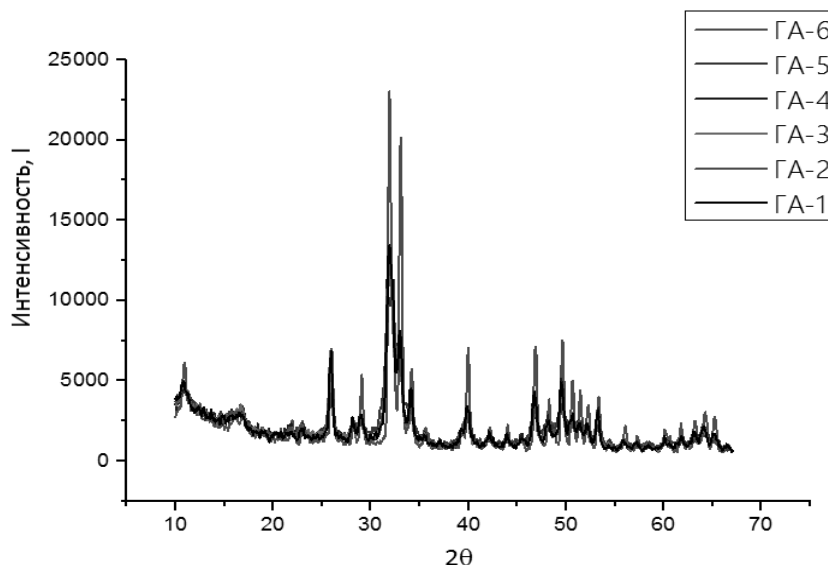


Рис 1. Сравнительный график рентгенограмм 6 образцов

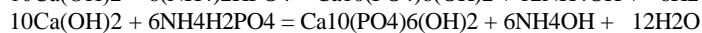
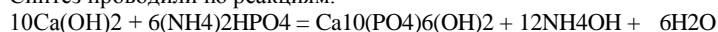
Сравнительные рентгенофазовые анализы представлены в приложении рисунок 1. ГА-1 гидроксиапатит синтезированный по классической технологии растворного синтеза гидроксиапатита [3]. Методика синтеза подробно описана в самом источнике. ГА-2 и ГА-3 получен по методике первого синтеза, однако было произведено полное сливание смесей и доведение pH в течение 10 минут до полной его стабилизации, pH = 8,73. Раствор доводился до температуры 60 оС, затем часть смеси оставлялась на выдерживание в течение суток маточном растворе (ГА-3), другая часть сразу отфильтровывалась и промывалась, осадок высушивался (ГА-2).

ГА-4 получен обработкой и нагреванием вместо нагрева на греющей поверхности в колбе по синтезу аналогичному ГА-1, СВЧ-нагревом при мощности 200 Вт и времени 30 минут. Данные условия подобраны экспериментально, и соответствуют времени началу закипания 1 л смеси с навеской 50 грамм, осадок после подвергался декантации, фильтровался промывался и высушивался.

ГА-5 получен по методике описанной в [4], данный метод безусловно является предпочтительным, так как не содержит вредных включений, однако соединения аммиака там все же присутствуют.

ГА-6 получен по модифицированной методике: свежеприготовленный прокаленный CaO растворялся в воде до концентрации 0,25M, затем перемешивался и подвергался ультразвуковой обработке, для расщепления конгломератов. После этого готовились два раствора, составляющие половину объема, полученного известкового молока, диаммония фосфата и аммония фосфата с концентрациями оба по 0,15M.

Синтез проводили по реакциям.



После сливания смесь нагревалась в СВЧ-печи при мощности 200 Вт в течение 10 минут до доведения температуры 37 градусов, перемешивание проводили барботажем кислорода, затем pH доводили до 7, приливанием по каплям ортофосфорной кислоты 0,01M, и оставляли выдерживаться в маточном растворе на 48 часов при температуре 37 оС. Затем осадок тщательно промывали и высушивали при температуре 105 оС.

По данным РФА представленным на рисунке 1 в приложении кристаллической фазе образцов 1-6 соответствует ГА с элементарной ячейкой $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{ОН}$ гекс. Наиболее закристаллизованный образец получился под маркировкой ГА-6. Продуктом реакции являются ГА и β -ТКФ (< 20 %). При этом старение осадка может включать различные процессы, происходящие с осадком при контакте с маточным раствором во времени: агрегирование частиц, обусловленное наличием малых сил отталкивания у первичных образований и стремлением их к объединению при столкновении (химическое старение); освобождение избыточных поверхностных дефектов за счет растворения более дефектных мест на поверхности осадка без изменения размеров кристаллов (рекристаллизация); растворение мелких первичных частиц, происходящее под действием сил поверхностного натяжения, стремящегося уменьшить межфазовую поверхность между частицами стареющего осадка и маточным раствором, и в результате рост больших кристаллов («созревание» по Оствальду). Гипотеза образования такого закристаллизованного аддукта, как нам кажется кроется в обработке

СВЧ-излучением и поддержанием раствора при температуре тела и его дальнейшим выдерживанием. Также данный синтез является самоподдерживающимся и однонаправленным, чем больше получается аммиака в ходе синтеза, тем выше изоэлектрическая точка, тем равновесие смещается правее. Однако последующее введение ортофосфорной кислоты прекращает взаимодействие и непрореагировавшие катионы кальция вступают в непосредственное взаимодействие с ортофосфорной кислотой, при этом нейтрализуя аммиак.

Нет сомнения, что и остальные вещества, полученные в ходе синтеза, представляют из себя гидроксиапатит, однако степень их закристаллизованности гораздо меньше, например, ГА-5 полученный из сахаратов имеет аморфные наложения, ввиду этого пики малоинтенсивны. Основным продуктом классического синтеза 1 является ГА, помимо него ~ 5% примесной фазы β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (рис. 2). ввиду того, что реакция проходит при температуре выше температуры образует также малоакристаллизованный гидроксиапатит. Аналогичные проблемы возникают и у остальных образцов.

В ИК спектрах образцов всех образцов (рис. 2) определены полосы, соответствующие колебаниям фосфатных групп в интервалах волновых чисел 955-962, 1020-1080 и 520-660 см^{-1} . Широкая полоса деформационных колебаний ОН-групп при 3440-3570 см^{-1} соответствует адсорбированной воде, у образца 6 данная полоса маловыражена ввиду малого содержания адсорбционной воды, так как образец после сушки сразу поступил на анализ.

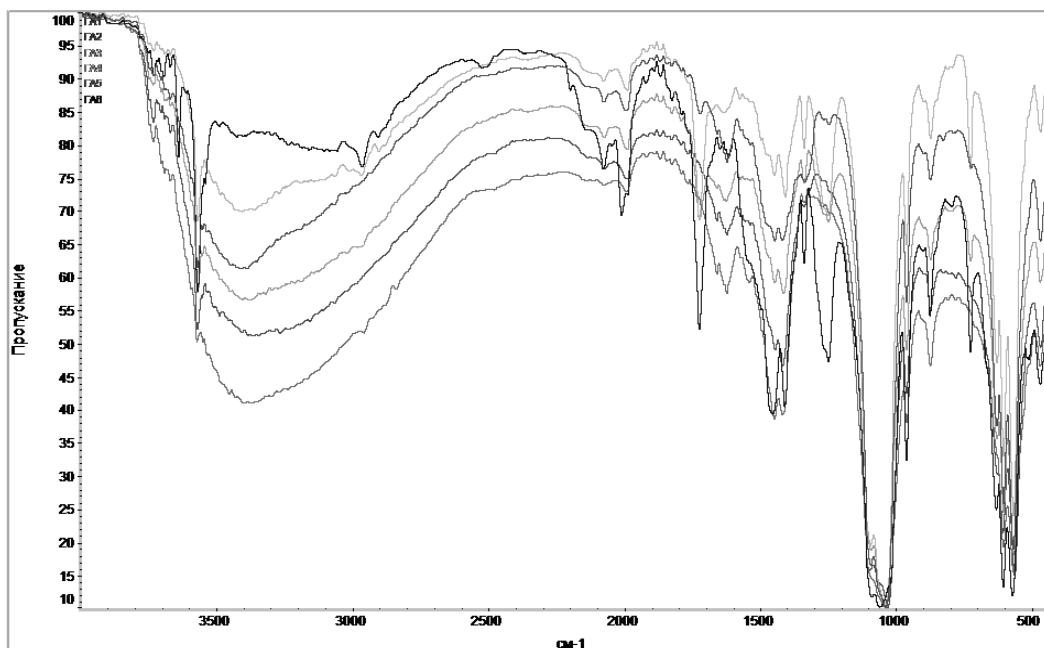


Рис. 2. ИК-Фурье ГА-1, ГА-2, ГА-3, ГА-4, ГА-5, ГА-6

Низкая интенсивность полос в областях 3570 см^{-1} и 630 см^{-1} , отвечающих валентным и деформационным колебаниям ОН-групп в составе ГА у образцов 1,2,3,5 свидетельствует о низком содержании фазы ГА. Колебания, соответствующие полосам в интервалах 870-875 см^{-1} и 1300-1500 см^{-1} относятся к связям $\text{C}=\text{O}$ в карбонатных группах. Наличие карбонатных групп, в структуре образцов, связано с адсорбцией углекислого газа из атмосферы воздуха в процессе синтеза.

Исходя из современных представлений о воздействии микроволн на водные растворы, можно предположить, что изменение размеров частиц может быть связано с преобладанием процессов зародышеобразования в реакционной смеси над процессами их роста, что, в свою очередь, объясняется ускоренным движением катионов и анионов в растворе под действием СВЧ-излучения

Литература

1. Баринов С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Баринов, В.С. Комлев. – Москва: Наука, 2005. – 204 с.
2. Буланов Е.Н. Получение и исследование наноструктурированных биосовместимых материалов на основе гидроксиапатита. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. – 103 с.
3. Т. В. Сафронова, М. А. Шехирев, Керамические материалы на основе гидроксиапатита, полученные из растворов различной концентрации // Неорганические материалы.- 2007, том 43, № 8.- с. 1005-1014
4. Т. В. Сафронова, В. И. Путляев, Синтез нанокристаллического гидроксиапатита кальция из сахаратов кальция и гидрофосфата аммония. – Москва, доклады академии наук, 2009, том 426, № 4, с. 491-496